

УДК 615.212:615.276:547:857.4

В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, М. І. Романенко, О. О. Мартинюк
ХАРКІВСЬКА ДЕРЖАВНА ЗООВЕТЕРИНАРНА АКАДЕМІЯ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВПЛИВ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ 1-N-МЕТИЛБЕНЗИЛТЕОБРОМІН-8-АМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ НА ЗБУДЛИВІСТЬ ВІСЦЕРАЛЬНИХ НОЦИЦЕПТОРІВ І ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ

Проведено дослідження впливу амонійних солей 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти на чутливість вісцеральних ноцицепторів і перебіг експериментального запального процесу. Виявлено діетил-амонійну сіль 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти (спол. 9), яка має знеболювальну та антиексудативну дію, порівнянні з активністю диклофенаку.

Амонійні солі 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти є групою органічних сполук, перспективною для проведення подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі фармакологічних речовин, які мають анальгетичну і протизапальну дію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: амонійні солі 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти, анальгетична активність, протизапальна активність.

ВСТУП. Характерними симптомами при розвитку багатьох гострих та хронічних захворювань людини є біль і запалення. Фармакологічна корекція запального процесу нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) продовжує привертати увагу експериментаторів і клініцистів [1], тоді як неселективні НПЗЗ загрожують розвитком виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки в результаті зниження синтезу гастропротекторних простагландинів, селективні блокатори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) – розвитком тромболітичних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда [5, 6, 8, 10–12].

Знеболювальна дія НПЗЗ пов'язана з пригніченням периферичних механізмів формування болю за рахунок зменшення синтезу простагландинів та кінінів [4]. У зв'язку з побічними ефектами НПЗЗ, які обмежують їх застосування у великій групі пацієнтів, ведеться пошук нових фармакологічних речовин, які володіють протизапальними властивостями [15].

Перспективною є група метилксантинів, які відіграють важливу роль в організмі людини. Протизапальний ефект метилксантинів реалізується за допомогою модуляції синтезу ряду цитокінів: інгібуванням експресії генів, що відповідають за синтез прозапальних цитокінів

© В. І. Корнієнко, Б. А. Самура, М. І. Романенко, О. О. Мартинюк, 2011.

чинника некрозу пухлин α , інтерлейкіну-1 β (ІІ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІІ-6), інтерлейкіну-8 (ІІ-8), а також посиленням експресії генів, які відповідають за синтез протизапальних цитокінів інтерлейкіну-10 (ІІ-10) [7, 13, 14, 16, 17].

Проведений дескрипторний аналіз даних комп'ютерного прогнозу за програмою PASS вперше синтезованих амонійних солей 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти свідчить про високу вірогідність наявності в цих речовин анальгетичних і протизапальних властивостей.

Метою роботи було експериментальне дослідження анальгетичної і протизапальної активності амонійних солей 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти.

Роботу виконано за програмою науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, вона є фрагментом НДР із проблеми "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0198U007008).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження анальгетичної дії амонійних солей 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти проводили на білих щурах лінії Вістар масою 170–195 г. Синдром болю відтворювали шляхом внутрішньочеревного введення 1 % водного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Досліджували речовини

(спол. 1–10) вводили внутрішньошлунково у вигляді 3–5 % тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозі 0,01 ЛД₅₀ за допомогою металевго зонда за 30 хв до введення хімічного подразника оцтової кислоти. Число корчів підраховували через 20 хв після внутрішньочеревного введення оцтової кислоти протягом 30 хв. Зменшення кількості корчів у щурів дослідних груп, порівняно з контрольною групою, послужило показником анальгетичної активності досліджуваних речовин, яку виражали у відсотках зниження числа оцтових корчів у піддослідних тварин порівняно з контрольними групами [2]. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною, виражали у відсотках, розраховували за формулою:

$$AA = \frac{C_k - C_d}{C_d} \cdot 100 \%,$$

де AA – анальгетична активність, %; C_к – середня кількість корчів у контрольній групі; C_д – середня кількість корчів у дослідній групі.

Антиексудативний ефект амонійних солей 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти досліджували на моделі гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням флогогену – карагеніну. Досліди проведено на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 175–195 г. Досліджувані речовини вводили в дозі 0,01 ЛД₅₀ внутрішньошлунково за 30 хв до введення флогогенного агента. Тваринам контрольних груп вводили воду. Через 30 хв під апоневроз задньої лапки щура вводили по 0,1 мл 1 % водної суспензії карагеніну. За допомогою онкометра вимірювали об'єм лапки у щурів до початку досліді й у момент максимального розвитку набряку – через 4 год. Антиексудативну ак-

тивність визначали за ступенем зменшення експериментального набряку в піддослідних щурів порівняно з контрольними тваринами і виражали у відсотках. Як препарат порівняння використовували диклофенак натрію (ЕД₅₀=8 мг/кг). Ступінь пригнічення набряку розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100,$$

де U_к і U_о – об'єм лапки в контролі й у досліді відповідно [2].

При проведенні експериментальних досліджень тварини перебували в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС із питань захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових досліджень.

Отримані дані оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистики за t-критерієм Стюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", електронних таблиць Excel і пакета математичної обробки Mathcad-5,0 [3, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз отриманих експериментальних даних (табл.) показує, що амонійні солі 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти (спол. 9, 8, 10, 6 та 1) зменшували прояв у тварин рефлексаторної реакції на хімічний подразник у межах від 25,3 до 51,2 %. Менш виражену знеболювальну активність мали сполуки 2, 3, 5 і 7, які знижували кількість корчів, викликаних оцтовою кислотою, на 10,1–19,1 %.

Найбільшу анальгетичну активність (58,8 %) проявила діетиламонійна сіль 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти (спол. 9). За величиною анальгетичної дії амонійні солі 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кис-

Таблиця – Анальгетична та протизапальна активність амонійних солей 1-N-(3-метил-7-β-метоксіетилксантиніл-8-)амінооцтової кислоти

Сполука	Шифр	Доза, мг/кг	Анальгетична активність		Протизапальна активність	
			кількість корчів (M±m)	пригнічення больового подразнення, % від контролю	об'єм лапки через 4 год (M±m), мл	пригнічення запального набряку, % від контролю
1	γ-7935	23,1	23,14±0,85*	44,0	1,72±0,08*	25,3
2	γ-7936	22,2	37,14±0,69	10,1	2,85±0,11	–
3	γ-7937	23,6	36,14±1,21	12,5	2,47±0,12	–
4	γ-7938	6,15	27,71±0,64*	32,9	2,17±0,09	5,3
5	γ-7939	17,9	33,43±0,79	19,1	2,30±0,10	–
6	γ-7940	11,3	24,0±1,10*	41,9	1,44±0,07*	37,4
7	γ-7943	7,8	35,57±0,64	13,9	2,50±0,13	–
8	γ-7944	15,4	27,14±0,72*	34,3	1,18±0,06*	48,7
9	γ-7945	15,8	17,0±0,76**	58,8	1,11±0,05**	51,2
10	γ-7946	13,4	21,71±0,64*	47,4	1,34±0,07*	41,8
Контроль	–	–	41,3±0,11	–	2,30±0,08	–
Диклофенак	8,0	–	17,5±0,71*	57,4	1,22±0,08*	47,0

Примітка. * і ** – достовірність відмінності з контролем (p<0,05 і p<0,01).

лоти можна розташувати в порядку зменшення таким чином: діетиламонійна (спол. 9), ізопропоксипропіламонійна (спол. 10), β -гідроксietiламонійна (спол. 1), дигідроксietiламонійна (спол. 6), N-метилпіперазинієва (спол. 8) та піперидинієва (спол. 4). Заміна діетиламонійної солі 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти (спол. 9) на піролідинієву (спол. 5), N-етилпіперазинієву (спол. 7), морфолінієву (спол. 3) та β -гідроксипропіламонійну (спол. 2) амонійні солі призводила до зниження анальгетичної активності. Можна припустити, що анальгетичний ефект амонійних солей серед похідних 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти пов'язаний із пригніченням синтезу простагландинів та медіаторів болю.

Аналіз результатів (табл.) дослідження протизапальної активності свідчить про те, що амонійні солі похідних 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти пригнічували експериментальний запальний набряк лапки в піддослідних щурів. Помірну протизапальну активність проявили амонійні солі похідних 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти (спол. 9, 8, 10, 6, 1), які зменшували розвиток експериментального набряку лапки у щурів в межах від 25,3 до 51,2 %. Найбільшу протизапальну дію мала діетиламонійна сіль 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти (спол. 9), яка в дозі 15,8 мг/кг зменшувала розвиток експериментального набряку лапки у щурів на 51,2 % ($p < 0,01$). Заміна діетиламонійної солі (спол. 9) на N-метилпіперазинієву (спол. 8), ізопропоксипропіламонійну (спол. 10) та дигідроксietiламонійну (спол. 6) солі призводила до зменшення антиексудативної активності даних сполук. Введення в молекулу 1-*n*-метилбензилтеобромін-8-аміно-

оцтової кислоти β -гідроксипропіламонію (спол. 2), морфолінію (спол. 3), піролідинію (спол. 5) і N-етилпіперазинію (спол. 7) амонійних лугів призводило до втрати протизапальної активності. Виявлена протизапальна дія сполук, які досліджували на моделі карагенінового запалення, вказує на те, що їх можна розглядати як потенційних інгібіторів ліпооксигенази, та свідчить про перспективність подальшого пошуку серед них сполук з високим протизапальним ефектом.

Таким чином, серед досліджених амонійних солей похідних 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти на моделі хімічного болювого подразнення та моделі карагенінового набряку виявлено сполуку 9, яка проявляє знеболювальну й антиексудативну дії та яку за активністю можна порівняти з ефектом диклофенаку, що свідчить про перспективність подальшого пошуку НПЗЗ у ряду похідних амонійних солей 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти.

ВИСНОВОК. На моделі хімічного болювого подразнення найбільшу анальгетичну (58,8 %) активність, а на моделі карагенінового набряку – протизапальну (51,2 %) проявила сполука 9 (діетиламонійна сіль 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Амонійні солі 1-N-метилбензилтеобромін-8-амінооцтової кислоти є групою органічних речовин, перспективною для проведення подальшого цілеспрямованого синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нових нестероїдних протизапальних засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г. В. Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии / Г. В. Дзяк // Матер. Укр. ревматол. школы. – К., 2002. – С. 24–41.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / под ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 433–443.
3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Изд-во Новая волна, 2009. – 1206 с.
5. Насонов Е. Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата / Е. Л. Насонов // Врач. – 2002. – № 4. – С. 15.

6. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Е. Л. Насонов // Леч. врач. – 2006. – № 2. – С. 50–53.
7. Насонов Е. Л. Поражение желудка, связанное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев // Клини. мед. – 2000. – № 3. – Р. 4–9.
8. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов // Рос. мед. журн. – 2002. – **10**, № 4. – С. 206–212.
9. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
10. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34–37.

11. Шухов В. С. О нестероидных противовоспалительных средствах / В. С. Шухов // Леч. врач. – 2004. – № 2. – С. 48–51.

12. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L. J. Trafford, P. E. Lipsky, P. Brooks [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – **43**. – P. 4–13.

13. Bennet A. Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities / A. Bennet, G. Villa // Exp. Opin. Pharmacotherapy. – 2000. – № 1. – P. 277–286.

14. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX 2 therapy / F. Wolfe,

J. Anderson, T. A. Burke [et al.] // J. Rheumatol. – 2002. – **29**. – P. 467–473.

15. Lapane K. I. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the use of gastroprotective medication in people with arthritis / K. I. Lapane, J. J. Pettiti // Am. J. Manag. Care. – 2001. – **7**. – P. 402–408.

16. Sachs C. Oral analgesics for acute nonspecific pain / C. Sachs // Am. Fam. Physician. – 2005. – **71**. – P. 913–918.

17. Schmidt L. E. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury / L. E. Schmidt, K. Dalhoff // Hepatology. – 2005. – **41**, № 1. – P. 26–31.

В. И. Корниенко, Б. А. Самура, Н. И. Романенко, О. А. Мартинюк
ХАРЬКОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ЗООВЕТЕРИНАРНАЯ АКАДЕМИЯ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ
ЗАПОРІЖСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЛИЯНИЕ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ 1-N-МЕТИЛБЕНЗИЛТЕОБРОМИН-8-АМИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ НА ВОЗБУДИМОСТЬ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ НОЦИЦЕПТОРОВ И ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС

Резюме

Проведено исследование влияния аммонийных солей 1-N-метилбензилтеобромин-8-аминоуксусной кислоты на возбудимость висцеральных ноцицепторов и течение экспериментального воспалительного процесса. Выявлена диэтиламмонийная соль 1-N-метилбензилтеобромин-8-аминоуксусной кислоты (вещество 9), уменьшающая развитие экссудативной реакции на действие флоггенного агента на 51,2 %.

Аммонийные соли 1-N-метилбензилтеобромин-8-аминоуксусной кислоты являются группой органических веществ, перспективной для проведения дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе фармакологических веществ с анальгетическим и противовоспалительным действиями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аммонийные соли 1-N-метилбензилтеобромин-8-аминоуксусной кислоты, анальгетическая активность, противовоспалительная активность.

V. I. Korniyenko, B. A. Samura, M. I. Romanenko, O. O. Martynyuk
KHARKIV STATE ZOOVETERINARY ACADEMY
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF 1-N-METHYLBENZILTHEOBROMIN-8-AMINOACETIC ACID'S AMMONY SALTS TO EXCITABILITY OF VISCERAL NOCICEPTORS AND TENDENCY OF EXPERIMENTAL INFLAMMATORY REACTION ON RATS

Summary

Research of N-methylbenziltheobromin-8-aminoacetic acid's ammony salts influence to excitability of visceral nociceptors and tendency of experimental inflammatory process has been conducted. Diethylammony salt of 1-N-methylbenziltheobromin-8-aminoacetic acid (comp. 9) diminished development of exsudate reaction by the action of flogogen agent to 51,2 % has been found.

Ammonium salts are the perspective group of organic compounds for a further purposeful synthesis and leadthrough of pharmacological screening with the purpose of based pharmacological facilities with antiinflammatory properties creation.

KEY WORDS: ammoniacal salts of N-methylbenziltheobromin-8-aminoacetic acid, analgetic activity, antiinflammatory activity.

Отримано 19.05.11

Адреса для листування: В. І. Корнієнко, вул. Студентська, 6/18, кв. 1, Харків, 61024, Україна.